



不同粒径连翘粉体中连翘苷体外溶出研究

刘新义¹, 张水寒^{2*}, 李健和¹, 向大雄¹, 易利丹¹, 叶祖光^{3*}

(1. 中南大学湘雅二医院新制剂开发重点研究室, 湖南长沙 410013;

2. 湖南省中医药研究院, 湖南长沙 410006; 3. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] 目的: 考察不同粒径连翘粉体中连翘苷的体外溶出规律, 以指导粉碎加工技术。方法: 采用 HPLC 测定连翘粗粉、细粉、超微粉中连翘苷的溶出量和溶出速率, 并以数学模型拟合溶出曲线。结果: 连翘粗粉、细粉、超微粉溶出曲线基本符合威布尔分布, 其中 T_{30} 分别为 11.8, 10.5, 6.8 min, Q_{45} 分别为 78.22%, 81.91%, 90.76%。结论: 连翘药材经超微化后可明显提高连翘苷的溶出量和溶出速率。

[关键词] 连翘; 连翘苷; 溶出量; 溶出速率; 威布尔分布

连翘为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的果实, 根据其果实的成熟程度分为“青翘”和“老翘”, 具有清热解毒、消肿散结的功效^[1-2]。随着科学技术的发展, 利用现代粉碎技术将传统中药粉碎粒度降低至微米级(超微粉), 使其有效成分的释放速率与释放量远优于普通粒度粉体, 从而促使中药有效成分的溶出过程发生新的变化^[3]。本文以连翘为研究对象, 将其粉碎成粗粉、细粉和超微粉, 通过对连翘粗粉、细粉、超微粉体外溶出情况进行比较研究, 建立溶出动力学模型, 初步探讨其溶出特性。

1 材料

Aglient 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司, 配备 G1313A 自动进样器, G1315B 二极管阵列检测器, G1311A 四元梯度泵, G1316A 柱温箱, Aglient 色谱工作站), FC204 型电子分析天平(西安精大检测设备有限公司), BFM26 型贝利微粉机(济南贝利技术工程公司)。

乙腈为色谱纯, 其他试剂为分析纯; 连翘苷对照品(批号 110821-2006406, 供含量测定用)由中国药品生物制品检定所提供。连翘药材购自湖南省药材有限责任公司, 经湖南省中医药研究院生药室温俊

达副教授鉴定为木犀科植物连翘 *F. suspense* 的干燥成熟果实, 习称“老翘”。

2 方法与结果

2.1 粉体的制备

称取连翘药材适量, 置振荡粉碎机中进行粉碎, 粉碎成粗粉, 先过 2 号筛, 再过 4 号筛, 其中混有通过 4 号筛 30% 的粉末, 即得粗粉; 称取连翘药材适量, 置振荡粉碎机中进行粉碎, 粉碎成细粉, 先过 5 号筛, 再过 6 号筛, 其中混有通过 6 号筛 96% 的粉末, 即得细粉; 称取连翘药材适量, 先粉碎成细粉, 然后置贝利粉碎机中进行超微粉碎, 经 JL-1177 粒径分析仪检测 D_{50} 为 $(40 \pm 5) \mu\text{m}$, 即得超微粉。

2.2 色谱条件^[4-5]

Hypersil BDS-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 200 mm, 5 μm); 流动相乙腈-水(25:75); 流速 1 mL · min⁻¹; 检测波长 277 nm; 柱温 25 °C。

2.3 对照品溶液的制备

精密称取连翘苷对照品 8.2 mg, 加甲醇定容至 100 mL 量瓶中, 精密吸取 1 mL, 加甲醇定容至 20 mL 量瓶中, 制成每 1 mL 含 4.1 μg 的对照品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 标准曲线的绘制 精密吸取连翘苷对照品溶液(4.1 mg · L⁻¹) 2, 6, 10, 14, 18, 20 μL 注入高效液相色谱仪进行测定, 以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标绘制标准曲线。结果表明, 连翘苷对照品在 0.008 2 ~ 0.082 μg 线性关系良好, 其回归方程为 $Y = 849.63X + 27.88$ ($r = 0.9997$)。

2.4.2 精密度试验 精密吸取对照品溶液(4.1 mg

[稿件编号] 20120530007

[基金项目] 湖南省科技厅重点项目(06FJ2005)

[通信作者] * 张水寒, Tel: (0731) 88881651, E-mail: liuxing128@126.com; * 叶祖光, Tel: 13910652826, E-mail: yezuguang@sina.com

[作者简介] 刘新义, 博士研究生, Tel: (0731) 85292093, E-mail: liuxinyi128@126.com

· L⁻¹) 10 μL, 连续进样 6 次, 以峰面积计算, 结果 RSD 1.1%。

2.4.3 重复性试验 取连翘超微粉样品 2 g, 精密称定, 投入溶出仪中, 按照《中国药典》溶出度测定法, 量取经脱气处理的溶剂 250 mL 纯化水注入每个操作容器内, 加热使溶剂温度保持在 (37 ± 0.5) °C, 搅拌转速 100 r · min⁻¹, 搅拌时间 1 h, 吸取溶液 2 mL, 离心, 取上清液用 0.45 μm 滤膜过滤, 按以上液相色谱条件测定 (同时将同温的 2 mL 纯化水和离心的沉淀物一起补充到溶出度仪中), 平行 5 份, 结果 RSD 1.3%。

2.4.4 稳定性试验 取 2.4.3 项下配置好的样品溶液在测定条件下, 于 2, 4, 8, 12, 16 h 测定 1 次, 在 16 h 内溶液稳定, 结果 RSD 0.89%。

2.5 体外溶出试验研究

2.5.1 连翘苷溶出量的测定 (以连翘苷计)^[6] 分别精密称取 2 g 连翘粗粉、细粉、超微粉于溶出度仪中, 量取经脱气处理的溶剂 250 mL 纯化水注入每个操作容器内, 其余操作同 2.4.3 项下实验方法, 平行 3 份, 测得不同时间连翘粗粉、细粉、超微粉中连翘苷累计溶出量, 取平均值结果见表 1。

2.5.2 连翘苷累计溶出量的测定 分别精密称取 2 g 连翘粗粉、细粉、超微粉于溶出度仪中, 量取经脱气处理的溶剂 250 mL 纯化水注入每个操作容器内, 其余操作同 2.4.3 项下实验方法, 平行 3 份, 测得不同时间连翘粗粉、细粉、超微粉中连翘苷累计溶出量, 取平均值, 溶出曲线见图 1。

表 2 不同粒径连翘粉体中连翘苷的体外溶出速率 (F)

Table 2 *In vitro* dissolution velocity of forsythiin in *Forsythia suspensa* powder of different particle diameter

粉体	溶出时间/min									
	1	3	5	10	15	20	30	40	50	60
粗粉	14.47	25.00	33.55	49.34	58.55	64.47	71.71	76.32	77.63	79.61
细粉	16.09	23.56	33.91	49.43	60.92	68.39	75.29	79.89	82.18	85.06
超微粉	16.15	33.85	43.23	60.42	76.04	80.73	85.42	87.50	89.58	91.67

根据表 2 中的数据, 按威布尔分布模型进行数据处理, 以 $\ln t, \ln[-\ln(1-F)]$ 为变量计算出 3 种不同粒径连翘粉体的回归方程, 连翘粗粉: $\ln[-\ln(1-F)] = 0.5893 \ln t - 1.8218 (r = 0.9950)$, 连翘细粉: $\ln[-\ln(1-F)] = 0.6207 \ln t - 1.8266 (r = 0.9945)$, 连翘超微粉: $\ln[-\ln(1-F)] =$

表 1 不同粒径连翘粉体中连翘苷体外溶出量

Table 1 *In vitro* dissolution amount of forsythiin in *Forsythia suspensa* powder of different particle diameter

粉体	溶出量 ¹⁾	每克药材溶出量
粗粉	1.52	0.76
细粉	1.74	0.87
超微粉	1.92	0.96

注: ¹⁾ 2 g 连翘药材中连翘苷溶出量, 连翘药材中连翘苷质量分数为 0.16%。

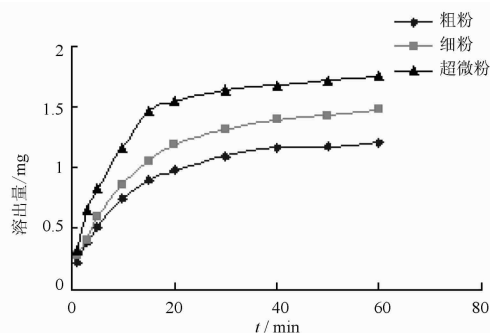


图 1 不同粒径连翘粉体中连翘苷的体外累计溶出量曲线图

Fig. 1 A graph of accumulated *in vitro* dissolution amount of forsythiin in *Forsythia suspensa* powder of different particle diameter

2.5.3 连翘粉体中体外溶出动力学 分别以 2 h 溶出量 1.52, 1.74, 1.92 mg 为连翘粗粉、细粉、超微粉中连翘苷 100% 溶出量, 则不同时间连翘苷的累计溶出速率, 见表 2。

$0.6507 \ln t - 1.6091 (r = 0.9950)$ 。

按上述公式求出溶出度参数 T_{50}, T_d, Q_{45} 及 m , 结果见表 3。

3 讨论

连翘系植物类果实, 有组织细胞特征, 其有效成分在介质中一般需经过浸润、溶胀、渗透、分散方能



表3 不同粒径连翘粉体溶出速率参数

Table 3 *In vitro* dissolution velocity index of forsythin in *Forsythia suspensa* powder of different particle diameter

组别	<i>m</i>	<i>T</i> ₅₀ /min	<i>T</i> _d /min	<i>Q</i> ₄₅ /%
粗粉	1.130 5	11.8	22.0	78.22
细粉	1.136 8	10.5	19.0	81.91
超微粉	1.133 4	6.8	11.9	90.76

注:*m*. 曲线的形状参数, *T*₅₀. 累积溶出 50.0% 的时间, *T*_d. 累积溶出 63.2% 的时间, *Q*₄₅. 45 min 时的累计溶出率。

溶出,对药材本身而言,成分溶出主要受细胞壁、细胞膜、溶剂接触面积的影响。药材经超微后,细胞壁破碎,有效成分更易裸露,与溶媒接触后溶出更容易,因此,超微粉比粗粉、细粉中的连翘苷溶出量明显增加;另外溶出过程中受细胞壁和细胞膜的阻碍小,故溶出速率也加快^[8]。

随着连翘粉颗粒的超微化,粒径变小,比表面积增大,增大了和溶出介质间的有效接触面积,同时缩短了溶剂进入颗粒中心的距离,从而使得连翘苷的溶出速率加快。由表3可以看出,连翘经过超微粉碎后, *T*₅₀ 和 *T*_d 分别由原来的 11.8, 22 min 下降到 6.8, 11.9 min, 均降低了近 1/2; 从某特定时间点来看,连翘超微粉的溶出量均高于粗粉,因此,超微粉

碎技术能显著提高连翘中有效成分的溶出量,加快它的溶出速率,为超细粉体的制剂工艺研究奠定了理论基础,也中药制剂的高效节能提供了新的研究思路。

[参考文献]

- [1] 李德成, 刘庆燕. 连翘不同提取液对大肠杆菌体外抑菌作用比较[J]. 西南国防医药, 2011, 21(10):1059.
- [2] 肖会敏, 郭倩倩, 周喧宣, 等. 连翘挥发油软胶囊治疗上呼吸道感染疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(7):595.
- [3] 吴璐, 张水寒, 袁清照, 等. 大黄不同粒径粉体在家兔体内药代动力学的比较研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(4):37.
- [4] 张继东. HPLC 法测定清热解毒口服液中含连翘苷的含量[J]. 中医学报, 2011, 26(8):970.
- [5] 郑小平, 杨莹. 反相高效液相色谱法测定小儿感冒颗粒中连翘苷含量[J]. 中国药业, 2011, 20(7):26.
- [6] 张隽, 张祥伟, 黄添友, 等. 葛根芩连汤超微饮片与传统饮片葛根素溶出量及药效作用对比研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5):21.
- [7] 张凌瀛, 邢文善, 林大专, 等. 万应胶囊中不同粉碎度中药材主要成分在人工胃液内溶出量的考察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(6):148.
- [8] 杨碧珍, 张祥伟, 黄添友, 等. 麻黄汤超微饮片与传统饮片盐酸麻黄碱溶出量对比研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5):28.

In vitro dissolution of forsythin in *Forsythia suspensa* powder of different particle diameter

LIU Xin-yi¹, ZHANG Shui-han^{2*}, LI Jian-he¹, XIANG Da-xiong¹, YI Li-dan¹, YE Zu-guang^{3*}

(1. Key Research Laboratory for Development of New Drugs, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 2. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To examine the *in vitro* dissolution of forsythin in *Forsythia suspensa* powder of different particle diameter, in order to give guidance to the grinding process. **Method:** HPLC was used to determine the *in vitro* dissolution quantity and dissolution velocity of forsythin coarse powder, fine powder and ultramicroscopic powder. **Result:** The dissolution curves of *Forsythia suspensa* coarse powder, fine powder and ultramicroscopic powder were basically in conformity to Weibull distribution. Specifically, *T*₅₀ was 11.8, 10.5 and 6.8 min, respectively, and *Q*₄₅ was 78.22%, 81.91% and 90.76%, respectively. **Conclusion:** The superfine milling process can significantly increase the dissolution quantity and dissolution velocity of forsythin.

[Key words] *Forsythia suspensa*; forsythin; dissolution quantity; dissolution velocity; Weibull distribution

doi:10.4268/cjcm20122115

[责任编辑 马超一]